

University of Groningen

Paraproteïnemie. Een klinische, serologische en cytologische studie van de groep tumoren die paraproteïnen maken

ten Berge, Balthazar Simon

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1965

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

ten Berge, B. S. (1965). *Paraproteïnemie. Een klinische, serologische en cytologische studie van de groep tumoren die paraproteïnen maken*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting en conclusies

Dit onderzoek kwam voort uit de klinische waarneming dat naast paraproteïnemie berustend op neoplasie van plasmacellen, er ook zuiver reactieve vormen leken te bestaan. Voor de behandeling en voor het onderzoek naar de genese van het abnormale eiwit producerende proces was het van belang dit probleem nader te bestuderen.

Door klinische studies en dier experimenteel verkregen gegevens werd reeds veel bekend over de etiologie van de paraproteïnemie. De klinische beschrijvingen brachten aan het licht dat er progressieve, stationaire en reversibele vormen bestaan. Bij de stationaire vormen, die gepaard gaan met een vermeerdering van plasmacellen bleek het zeer moeilijk om een onderscheid te maken tussen een neoplastisch en een reactief karakter van de aandoening (hoofdstuk I).

Zowel uit het literatuur onderzoek (hoofdstuk I) als uit ons eigen onderzoek (hoofdstuk III) bleek dat er bij de verschillende vormen van paraproteïnemie geregeld coïnciderende ziekten voorkomen, waarvan het bekend is dat zij hyperplasie van plasmacellen kunnen doen ontstaan, die met hyperglobulinemie gepaard gaat. Dit kan er op wijzen dat paraproteïnemie secundair aan stimulatie door een antigeen ontstaat, en dat de eventueel ontstane antilichamen in het paraproteïne zijn gelocaliseerd.

In hoofdstuk III worden de resultaten van het serologisch onderzoek op het voorkomen van antilichamen in de patienten sera vermeld (overzicht: tabel I, pagina 21). De paraproteïnen werden vervolgens gezuiverd volgens de in hoofdstuk II aangegeven methoden, waarna de zuiverheid en het vermogen als antilichaam te functioneren werden onderzocht (hoofdstuk IV).

Bij dit onderzoek van de gezuiverde paraproteïnen bleek dat deze specifieke immunologische activiteit kunnen bezitten, ook als zij waren geïsoleerd bij een patient met een multipel myeloom (figuur 1 en 2, pagina 28-32). In enkele gevallen van gamma-G myeloom bleek het gezuiverde paraproteïne specifieke affiniteit te hebben voor leukocyten, thrombocyten en kernen in de antiglobuline consumptie test en een variant van de passieve cutane anaphylaxie. Een scherpe scheiding tussen een reactief en een neoplastisch karakter van het proces, dat met vermeerdering van plasmacellen en paraproteïnemie gepaard gaat, is dus niet mogelijk. Langdurige stimulatie door een antigeen kan waarschijnlijk ook bij de mens een carcinogene invloed hebben op plasmacellen, waardoor een plasmocytoom ontstaat. Of het hier om een 'initiating' of een 'promoting' factor gaat, is niet zeker.

Directe anatomische aanwijzingen voor een verband tussen het proces en de vermeerdering van plasmacellen werd gevonden bij chronische osteomyelitis (7) en een maagcarcinoom (131).

Naast de invloed van een antigene stimulatie op het ontstaan van een neoplasma van plasmacellen werden in hoofdstuk 1 andere factoren besproken.

Bij het cytologisch onderzoek met behulp van electronenmicroscopie en chromosomen analyse (hoofdstuk v) kon geen scherpe scheiding tussen kwaadaardige en goedaardige vormen worden verkregen.

Het electronenmicroscopisch onderzoek bevestigde voor een deel de beschrijving van de atypie van de plasmocytoomcellen door Mandema (89) gegeven. Wij zagen deze veranderingen van de plasmacel als een verschil tussen kern- en cytoplasmarijping (figuur 13, 14 en 15, pagina 45 t.o.v. normale stadia van de plasmacel ontwikkeling fig. 8 t/m 12, pagina 40). Het bleek dat er bij de meeste patienten enkele populaties met een verschil in kernrijping, van pathologische plasmacellen in de punctaten van het sternum aanwezig waren (tabel IV en V, pagina 48-50). Een sterker verschil tussen kern- en cytoplasmarijping en een zwelling van de mitochondrien was vaker waarneembaar bij de plasmocytomen met een ongunstig beloop. Het populatie beeld van de plasmacellen leek tijdens de behandeling met cytostatica te veranderen in een beeld met pathologische plasmacellen met rijpere kernen (fig. 16-21, pagina 52-58, tabel VI, pagina 50).

Evenals Mandema namen wij bij het licht microscopisch onderzoek geen duidelijke mitosen in plasmacellen waar. Bij de vierhonderd pathologische plasmacellen die wij met behulp van de electronenmicros-

coop fotografeerden, waren geen mitosen in de cellen met ergastoplasmatische membranen. Het is mogelijk dat de delingen in een vroeger stadium van de plasmacellulaire ontwikkelings reeks plaats vinden. Een tweede mogelijkheid is, dat er een plasmacel vermeerdering door een verminderde celfbraak, ten gevolge van een geremde rijping van de kern is ontstaan.

Summary and conclusions

The motive of this study was the clinical observation that paraproteinemia, besides being associated with plasmacytic neoplasia, may apparently also be reactive in nature. A closer investigation of this problem seemed warranted in view of its important bearing on the therapy and genesis of the process leading to the production of abnormal proteins.

Clinical investigations and animal experiments have already contributed much to our knowledge of the etiology of paraproteinemia. Data from the available literature show that there exist progressive, stationary and reversible forms of this disease. As for the stationary forms, which are attended with an increase in the number of plasma cells, it appears very hard to decide whether the condition is either neoplastic or reactive in nature (Sec. I).

Both from the literature (Sec. I) and our own investigations (Sec. III) it appears that the various forms of paraproteinemia frequently occur in conjunction with other disorders known to be frequently involved in the genesis of plasmacytic hyperplasia – a condition which is attended with hyperglobulinemia. This may indicate that the hyperglobulinemia possibly occurs secondary to an antigenic stimulus and that antibodies eventually produced have to be localized in the paraprotein.

In Sec. III the results of a serological study undertaken to establish the presence of antibodies in the sera of patients are tabulated (Survey: table I, p. 21). The paraproteins were purified according to the methods indicated in Sec. II. Their purity was tested and the capacity to act as antibodies was investigated (Sec. IV).

This analysis of the purified paraproteins showed that they may possess specific immunological properties, also when isolated from the

serum of patients with multiple myeloma (figs. 1 and 2, pp. 28-32). In some cases of gamma-G plasmocytoma the purified paraprotein had a specific affinity for leucocytes, thrombocytes and nuclei in the Coombs consumption test as well as in a variation of the passive cutaneous anaphylaxis. We draw the conclusion that it is not possible to make a sharp differentiation between the reactive and neoplastic forms of the condition associate with plasmacytic proliferation and the presence of paraproteinemia. Prolonged stimulation by certain antigens probably also exerts a carcinogenic influence on the plasma cells in humans and thus may give rise to a plasmocytoma. Whether it is to be regarded as an 'initiating' or a 'promoting' factor is uncertain.

Direct anatomical evidence supporting the possibility of a relation between an associated condition and the local increase in the number of plasma cells was found in a case of chronic osteomyelitis (7) and a case of gastric carcinoma (131).

Other factors possibly responsible for the occurrence of neoplastic disease of the plasma cells, apart from a possible influence exerted by antigenic stimulation, are discussed in Sec. 1.

Cytological studies by means of the electron microscope and chromosome analysis (Sec. v) showed that it was impossible to differentiate in any satisfactory way between the benign and malignant forms of the condition.

Electron microscopical studies partly tended to confirm the atypical character of the plasmocytoma cells, as described by Mandema (89). We interpreted these changes of the plasma cell in terms of differences in nuclear and cytoplasmatic maturation (figs. 13, 14, 15, pp. 45-48) as compared to the normal stages of plasmacytic development (figs. 8-12, pp. 40-45). It appeared that, in the bone marrow aspirations of most patients, several populations of pathological plasma cells were present at various stages of nuclear maturation (tables iv and v, pp. 48, 49). Marked differences, as between nuclear and cytoplasmic maturation and mitochondrial swelling, were more frequently present in plasmocytomas running an unfavourable course. Treatment with cytostatic agents proved capable of changing the picture of the population to the extent that the nuclei of the pathological plasma cells appeared to have become more mature (figs. 16-21, pp. 52-58, table vi, p. 50).

Like Mandema, we failed to observe any clear-cut plasmacytic mitosis under the microscope. Among the four hundred pathological plasma

cells photographed with the electron microscope, we did not find mitosis in cells with ergastoplasm. It is possible that the process of cell division takes place at an earlier stage of the plasmacellular development cycle. A second possibility would be that the increase of plasma cells is caused by decreased plasma cell lyses or disappearance due to inhibited nuclear maturation.